

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Haluk ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

haluk.erdogan@alanya.edu.tr

Geliş Tarihi : Haz 23, 2021

Received

Kabul Tarihi : Ocak 14, 2022

Accepted

E Yayın Tarihi : Ocak 01, 2023

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Erdoğan H, Erdoğan A.

Alanya'da Yatarak Tedavi Gören
COVID-19 Hastalarının Geriye
Dönük Analizi

Akd Tıp D 2023; 9(1): 7-14

Haluk ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9033-4236

Aşkın ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alanya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0203-8075

Sunulduğu Kongre:

Bu çalışmanın verileri 9.
Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu,
XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi ve
III. Uluslararası Akdeniz Bilimsel
Araştırmalar Kongresinde
sunulmuştur.

Alanya'da Yatarak Tedavi Gören COVID-19 Hastalarının Geriye Dönük Analizi

Retrospective Analysis of Hospitalized COVID-19 Cases in Alanya

ÖZ

Amaç:

SARS-CoV-2 virüsünün etkeni olduğu COVID-19 pandemisi dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmada Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak takip ettiğimiz kesin tanı almış ilk 50 COVID-19 hastası geriye dönük irdelendi.

Yöntemler:

Hastanemizde Mart 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatırılarak takip ettiğimiz hastalar retrospektif olarak tarandı. Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS CoV-2 viral nükleik asit testi pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden hastaların kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalığın ciddiyeti hafif, orta, ciddi ve kritik olarak sınıflandırıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri hazırlanan formlara işlendi.

Bulgular:

Onaltı hafif/orta, 34 ciddi/kritik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58±15,9 yıl olup %64'ü erkek idi. Hipertansiyon (%28) ve Diabetes mellitus (DM) (%28) en sık saptanan komorbid hastalıklardı. Ciddi ve kritik hastalarda ileri yaş, DM, solunum sıkıntısı, derin lenfopeni (<800), d-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) normal sınırın >20 kat yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği (>0.25ng/ml) istatistiksel olarak (p<0.05) anlamlı bulundu. Hastaların %92'ne favipiravir verildi. Onsekizi deksametazon (6 mg/gün, 5-10 gün), 3'ü IL-6 reseptör blokleri ve 2'si immün plazma tedavisi aldı. Hafif vakalar dışında tüm hastalara profilaktik veya tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Beş (%10) olguda mortalite gelişti. Mortalite gelişen olguların hepsi erkek, 50 yaş üzerinde olup en az bir komorbiditesi vardı.

Sonuçlar:

Ciddi ve kritik seyreden olgularda ileri yaş, DM, derin lenfopeni, d-dimer yüksekliği, CRP'nin normal sınırın 20 kat üzerinde olması ve prokalsitonin yüksekliği anlamlı bulundu. COVID-19 hastalarında anti-biyotik tedavisinin düzenlenmesinde prokalsitonin önemli bir biyobelirteçtir.

Anahtar Kelimeler:

Koronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemi

ABSTRACT

Objective: COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has resulted in serious morbidity and mortality around the world. In this study, COVID-19 patients hospitalized in Alanya Alaaddin Keykubat University Alanya Training and Research Hospital were examined.

Methods:

A retrospective analysis was performed for COVID-19 patients hospitalized between March 2020 and May 2021. The definitive diagnosis was made by the detection of SARS-CoV-2 nucleic acid by RT-PCR. The degree of the illness was classified as mild, moderate, severe and critical. The demographic, clinical and laboratory values were obtained through the medical records.

Results:

Sixteen mild/moderate and 34 severe/critically ill patients were included. The mean age was 58±15.9 years, 64% being males. Hypertension (28%) and Diabetes mellitus (DM) (28%) were the most common comorbidities. Being elderly, DM, dyspnea, profound lymphopenia, elevated d-dimer level, CRP being 20 times higher than the upper limit of normal, and high procalcitonin levels were statistically significant ($p<0.05$) in severe and critically ill patients. Ninety two percent received favipravir. Eighteen received dexamethasone (6 mg/day, 5-10 days), 3 received IL-6 receptor blockers, and 2 received immune plasma treatment. All patients received low-molecular-weight heparin in prophylactic or therapeutic doses except mild cases. Five patients that had developed mortality were male gender, elderly and had at least one comorbidity.

Conclusion:

Severe and critically ill patients were significantly more likely to have old age, DM, elevated d-dimer level, profound lymphopenia, CRP being 20 times more than the upper limits of normal, and high levels of procalcitonin. Procalcitonin is an important biomarker to guide the need for antimicrobial chemotherapy in COVID-19 patients.

Key Words:

Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic

GİRİŞ

Koronavirüsler kuş ve memelilerde enfeksiyona neden olan zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Yaralar koronavirusun doğal kaynağıdır. İnsanlarda her yıl kış ve bahar aylarında görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarının %15-30'undan sorumludurlar. Koronavirüslerin 2003 yılında ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS)'na ve 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'na neden olması dünya genelinde oldukça tedirginlik yaratmıştır. Çin Halk Cumhuriyeti 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'ne Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde nedeni bilinmeyen atipik pnömoni olguları bildirmiş ve 7 Ocak 2021'de

etkeninin yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu gösterilmiştir (1-3). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi 11 Şubat 2020'de SARS-CoV'e benzerliği nedeni ile yeni koronavirüse 'SARS-CoV-2' adını vermiş, aynı gün Dünya Sağlık Örgütü hastalığı COVID-19 olarak isimlendirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak'ta yeni koronavirus salgını uluslararası öneme haiz olan acil halk sağlığı durumu, 11 Mart'ta pandemi ilan etmiştir. Ülkemizde de ilk COVID-19 vakası 10 Mart'ta bildirilmiştir. Olgu fetalite hızı SARS salgınında %11, MERS-CoV'da %35-50 arasında iken, COVID-19 salgınında fatalite hızı %2-10 olarak değişmektedir. 21 Aralık 2021 itibari ile dünyada yaklaşık 276 milyon vaka bildirilmiş ve yaşamının yitiren hasta sayısı 5 milyonu aşmıştır. Ülkemizdeki vaka sayısı ise 9 milyonu aşmış ve yaşamını yitiren 80591 olarak bildirilmiştir (4). Ağır hastalığı olan ve ölen kişilerin büyük kısmı 65 ve üzeri yaşta olanlar, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi altta yatan kronik hastalıkları olan kişilerden oluşmaktadır. Genç sağlıklı erişkinlerde hastalık nispeten hafif seyretmektedir. 2021 yılına İngiltere'de saptanan bulaştırıcılığının %40 dan fazla arttığı gösterilen SARS CoV-2'nin yeni mutasyonu B.1.1.7 (501Y.V1) ile girildi ve B.1.351 (501Y.V2) ve P1 (501Y.V3) varyantları takip etti. Bu varyantları da daha bulaşıcı ve aşılardan veya geçirilmiş enfeksiyon ile oluşan antikordardan daha az etkilenen omikron varyantı izledi (5-7). Ülkemizden COVID-19 veya SARS-CoV-2 hakkında yayınlanmış bilimsel makale sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatırarak takip ettiğimiz kesin tanı alan ilk 50 COVID-19 hastasının özelliklerini belirlemek amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından (27-01-2021 tarihinde 02-17 sayı) izin alınmış, Araştırma ve Yayın Etiği ilkelerine ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür.

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 hastalarının takip edildiği servisler kuruldu. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Genel Dahiliye, Nöroloji, Kardiyoloji, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzman Doktorları COVID-19 hastalarını yatırarak takip etmekle görevlendirildi. Diğer uzmanlık alanları ve pratisyen hekimler oluşturulan COVID-19 polikliniklerinde hasta bakmakla görevlendirildi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Genel Dahiliye ve Göğüs Hastalıkları Uzmanından oluşan COVID-19 Danışma Kurulu ciddi vakalara danışmanlık hizmeti verdi. Bu çalışmada makalenin yazarları tarafından COVID-19 servisinde ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen kesin tanı almış ardışık 50 erişkin COVID-19 olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri hasta dosyalarından, hastane bilgi yönetim sisteminden alındı ve hazırlanan formlara işlendi. Hastalığın şiddeti daha önceki tanımlamalara uygun olarak hafif, orta, ciddi ve kritik olarak sınıflandırıldı. Hastalığın sınıflandırılmasında solunum sıkıntısı veya

anormal göğüs görüntülemesi olmayan COVID-19'un belirti ve semptomlarından herhangi birine (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, vb.) sahip olanlar hafif hastalık; alt solunum yolu hastalığı semptom ve bulguları olan, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) \geq % 94 ve oksijen desteğine ihtiyacın olmaması orta derecede hastalık; solunum hızı dakikada \geq 30, PaO₂ / FiO₂ 300 mmHg'den az, akciğer infiltrasyonları %50'den fazla, SpO₂ < % 94 olup non-invazif oksijen desteğine ihtiyacın olması ciddi hastalık; solunum yetmezliği sonucu mekanik ventilasyon, ECMO cihazına bağlanma, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonları olması, pozitif inotropik tedaviye ihtiyaç duyulması kritik hastalık olarak isimlendirildi (8,9). COVID-19 pnömonisinin karakteristik toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) bulgusu olarak bilateral multilober, periferik yerleşimli, yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri kabul edildi (10).

Hastalara T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde önerildiği şekilde favipiravir ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Ayaktan başlanan hidroklorik tıdaviyle yatan hastalarda kesildi. Deksematazon 6 mg/gün IV ciddi ve kritik hastaların tedavisinde kullanıldı, hastaların hiçbirine pulse steroid tedavisi verilmedi. Hasta takiplerinde oksijen saturasyonunu (SpO₂) \geq %94 tutmak hedeflendi. Tosulizumab ve immün plazma tedavisi hasta bazında ulusal rehberlerin önerilerine göre başlandı. Yoğun Bakım Ünitesi yatışında T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi esas alınarak Anestezi Uzmanı konsültasyonu sonucuna göre karar verildi.

Solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 varlığı, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından gönderilen gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kiti Biospeedy SARS CoV-2 RT-qPCR (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırıldı.

İstatiksel analiz için elde edilen veriler kodlanarak daha önceden hazırlanan formlara aktarıldı. Bilgisayarda SPSS 20.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ortamında kaydedildi. Tanımlayıcı analiz ile kategorik değişkenlerin sıklık ve yüzdelikleri belirlendi. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Bütün testlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince acil servise ve COVID-19 polikliniğine başvuran 70 hasta COVID-19 ön tanısı ile yatırıldı. SARS CoV-2 RT-PCR testi negatif olan, akciğer tomografi görüntülemesi COVID-19 ile uyumlu bulunmayan ve COVID-19 dışı tanı alan (örneğin Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, bruselloz, vb) 19 hasta çalışma dışı bırakıldı. Özkıyım amaçlı korozif madde alımı ile yatırılan ve endoskopi öncesi yapılan tarama testinde SARS CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan bir hasta da çalışma dışı bırakıldı. SARS CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan ardışık 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58±15,9 yıl olup 32 (%64)'ünün erkek olduğu görüldü. COVID-19 hastalığının ciddiyetine göre değerlendirildiğinde olguların 5 (%10)'u hafif, 11 (%22)'i orta, 29 (%58)'i ciddi ve 5 (%10)'u kritik olarak sınıflandırıldı. En sık saptanan komorbid hastalıklar DM 14 (%28) ve HT 14 (%28) bulunmuştur. Hastaneye başvururucu yakınmaları sırası ile 37 (%78)'inde

solunum yolu semptomları, 34 (%68)'inde yüksek ateş, 20 (%40)'inde gastrointestinal semptom (ishal, bulantı, kusma), 18 (%36)'ında baş ağrısı, 6 (%12)'sinde koku ve tat almada bozukluk olarak bulundu. Yatış sırasında hastaların 16 (%32)'inde akciğer grafisi ve 40 (%80)'inde toraks BT'si olduğu görüldü. Laboratuvar bulgularında hastalarda sırası ile 28 (%56)'ında d-dimer yüksekliği, 27 (%54)'ünde lenfopeni, 23 (%46)'inde aspartat amino transferaz (AST) yüksekliği, 21 (%42)'inde trombositopeni, 15 (%30)'unda ferritin yüksekliği, 14 (%28)'inde alanin amino transferaz (ALT) yüksekliği ve 10 (%20)'inde lökopeni saptandı. Olguların demografik ve komorbid hastalıkları Tablo-I'de, başvururucu semptomları Tablo-II'de ve yatış sırasında alınan laboratuvar tetkikleri Tablo-III'de verildi.

Tablo I: Hastaların Demografik Özellikleri.

	Tüm hastalar (n:50)	Hafif ve orta hastalık (n:16)	Ciddi ve kritik hastalık (n:34)	p*
Yaş (yıl)				0,005*
≤50	15	9	6	
51-64	18	6	12	
≥65	17	1	16	
Cinsiyet				0,211
Kadın	18	8	10	
Erkek	32	8	24	
Komorbid hastalıklar				
Diabetes mellitus	14	1	13	0,021*
Hipertansiyon	14	2	12	0,175
Koroner arter hastalığı	4	0	4	
SVO	3	1	2	
KOAH	3	0	3	
Solid organ tümörü	2	1	1	
Kronik Böbrek Hastalığı	2	0	2	
Anemi	1	0	1	
Depresyon	1	0	1	
Venöz yetmezlik	1	1	0	

*p<0,05 , KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serobro vasküler olay

Tablo II: Hastaların Başvururucu Semptomları.

	Tüm hastalar (n=50)	Hafif ve orta hastalık (n=16)	Ciddi ve kritik hastalık (n=34)	p*
Semptomlar	n (%)	n(%)	n(%)	
Ateş	34 (%68)	11 (%68,8)	23 (%67,6)	1,000
Öksürük	28 (%56)	9 (%56,3)	19 (%55,9)	1,000
Solunum sıkıntısı	23 (%46)	2 (%12,5)	21 (%63,6)	0,001*
GIS semptomları**	20 (%40)	6 (%43,8)	14 (%32,4)	1,000
Baş ağrısı	18 (%36)	7 (%28,6)	11 (%23,3)	0,532
Koku ve tat alamama	6 (%12)	12 (%12,5)	4 (%11,8)	1,000

*p<0,05

** İshal, bulantı, kusma

Tablo III: Hastaların Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Parametreleri.

Laboratuvar testleri (normal aralıklar)	Tüm olgular (n= 50)	Hafif ve orta hastalık (n=16)	Ciddi ve kritik hastalık (n =34)	P
Lökopeni (4490-12680/ μ l)	10	4	6	0,707
Lenfopeni (1260-3350/ μ l)	27	6	21	0,136
Derin lenfopeni (< 800 / μ l)	8	0	8	0,043*
Trombositopeni (<17300/ μ l)	21	8	13	0,547
CRP > 10 x NDÜS(0-0,5mg/dl)	32	7	25	0,060
CRP > 20 x NDÜS(0-0,5 mg/dl)	23	1	22	0,000*
Prokalsitonin yüksekliği (>0,25ng/ml)	7	0	7	0,037*
Ferritin yüksekliği (7-306,5 ng/l)	15	2	13	0,170
Ferritin>500 ng/ml	16	2	14	0,084
D-dimer yüksekliği (0-240 ng/l)	28	4	24	0,004*
D-dimer >1000 ng/ml	15	3	12	0,293
ALT yüksekliği (0-55 U/l)	14	3	11	0,501
AST yüksekliği (5-34 IU/l)	23	6	17	0,546

AST: Aspartat amino transferaz,

ALT: Alanin amino transferaz, NDÜS: Normal değerler üst sınırı

Tablo IV: Hayatının Kaybeden Beş Hastanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.

Olgu	Yaş (yıl)	Cins	Eşlik eden hastalık	Yatış sırasındaki laboratuvar testlerinde kötü prognoz kriterleri*	YBÜ günü (n)	MV günü (n)	Hastane yatış günü (n)
1	79	E	DM, HT, AF	Derin lenfopeni, CRP \uparrow , D-Dimer \uparrow , ferritin \uparrow	7	1	7
2	83	E	HT	CRP \uparrow , D-dimer \uparrow	1	1	1
3	52	E	DM, HT	CRP \uparrow , Ferritin \uparrow	4	2	20
4	75	E	DM, KOA, HT, humoral immün yetmezlik	CRP \uparrow , Ferritin \uparrow	9	-	15
5	53	E	Uyku apnesi	Derin lenfopeni, CRP \uparrow , Ferritin \uparrow , D-dimer \uparrow ,	12	12	12

*T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre kan lenfosit sayısı <800/ μ l, CRP > 10 x

Normal değerler üst sınırı, ferritin >500 ng/ml, D-Dimer >1000 ng/ml.

DM: Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, AF:Atrial fibrilasyon, KOAH: Kronik Obstrüktif

Akciğer Hastalığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, MV: Mekanik Ventilator

İleri yaşta olan (65 yaş ve üzeri) 17 hastanın 16'sında ciddi-kritik ve birinde ise hafif-orta hastalık saptandı. Cinsiyete göre bakıldığında erkek cinsiyeti olan hastaların dörtte üçünde ciddi-kritik hastalık saptandı. Ciddi-kritik hastalığı olanlarda en sık saptanan komorbid hastalıklar DM ve HT bulunmuştur. Başvurdurucu semptomları içerisinde solunum

sıkıntısını ciddi-kritik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Ciddi ve kritik hastalığı olanlarda yüksek D-dimer seviyeleri (>1000 ng/ml), derin lenfopeni (<800 /ml), CRP normal değer üst sınırının 20 kat yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Favipiravir 46 (%92) hastanın tedavisinde kullanıldı. Hastaların 5 (%10)'u hidroklorikini yatmadan önce kullandığı saptandı ve hastaneye yatışlarında kesildi. Hastaların 18 (%36)'ında deksametazon (6 mg/gün 5-10 gün), 3 (%6)'ında IL-6 reseptör blokleri ve 2 (%4)'ünde immün plazma tedavisi verildi. Pulse steroid hiçbir hastada kullanılmadı. Ciddi ve kritik hastalığı olmayan ve COVID-19 tanısından sonra gelişen bilateral ayak bileklerindeki artrit gelişen bir hastada hipoksemi olmamasına rağmen düşük doz deksametazon kullanıldı. Hastaların 20 (%40)'ına antibiyotik tedavisi başlandı ve başlanan antibiyotiklerin üçte ikisinde solunum yolu kinolonları tercih edildi.

Çalışma süresince 5 (%10) olguda mortalite gelişti. Mortalite gelişen olguların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri Tablo-IV'de özetlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatırarak takip ettiğimiz kesin tanı alan ilk 50 COVID-19 hastasının özelliklerini belirlemek amaçlandı. Onaltı hafif/orta, 34 ciddi/kritik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $58\pm 15,9$ yıl olup %64'ü erkek idi. HT ve DM en sık saptanan komorbid hastalıklardı. Ciddi ve kritik hastalarda ileri yaş, DM, solunum sıkıntısı, derin lenfopeni (<800), d-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) normal sınırın >20 kat yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği (>0.25ng/ml) istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlı bulundu. Mortalite gelişen beş olgunun hepsi erkek, 50 yaş üzerinde olup en az bir komorbiditesi vardı.

COVID-19 hastalığı asemptomatik enfeksiyondan hayatı tehdit edici ciddi enfeksiyona kadar geniş bir yelpazede kendini göstermektedir. Konakçı faktörlerinden ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, obezite, sigara içiciliği, ciddi hastalık gelişimi için risk faktörleridir (9-12). Çalışmamızda ciddi ve kritik hastalığı olanların ileri yaşta olduğu ve erkek/kadın oranının 2 kattan fazla olduğu görülmüştür. Hastalarımızda HT ve DM en sık görülen komorbid hastalıklardır. Yaşla birlikte immün fonksiyonlarda düzensizlik veya azalma görülmektedir (12). SARS CoV-2'nin hücre içerisine girmesinde önemli olan ACE-2 reseptörlerinin ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) seviyesinin erkeklerde yüksek olması, immünolojik yanıtın da cinsiyete göre değişiklik göstermesi; örneğin nitrik oksit yanıtının az olması, östrojenin koruyucu etkisinin bulunmaması ve cinsiyetler arası davranışların farklılık göstermesi; örneğin sigara içiciliği, komorbid hastalık prevalansının yüksek olması COVID-19 hastalığının erkeklerde daha ciddi seyretmesinin nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (13). Virüslara karşı oluşturulan immün yanıtta rol oynayan bazı genler de X kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda COVID-19 sonrasında oto antikorların

sıklıkla olduğu gösterilmiştir. Bu otoantikörlerin bazıları immün yanıtta önemli rol oynayan komponentlere örneğin interferonlara karşı gelişir. Uluslararası yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalığına bağlı hayatı tehdit edici pnömonisi olan hastaların %10'unda interferonlara karşı otoantikörler gösterilmiş ve oluşan otoantikörlerin %94'ü erkeklerde saptanmıştır. Bu da erkeklerde COVID-19 ağır geçirmesinin başka bir nedeni olabilir (14). Çeşitli çalışmalar ve meta analizler diyabetik hastalarda ciddi COVID-19 riskinin anlamlı oranda yüksek olduğu ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (15). Hiperglisemi ACE2 ekspresyonunu artırır ve SARS-CoV-2 ile hücrelerin invazyonunu kolaylaştıran ACE2 nin glikozilasyonunu indükler. Çin Halk Cumhuriyeti Hubei eyaletinde Zhu ve ark. (16) çalışmasında 19 hastanede COVID-19 nedeniyle yatırılan 7337 hastanın retrospektif olarak incelenmiş, diyabetik hastaların mortalitesi %7,8 iken diyabeti olmayan hastaların mortalitesi %2,7 bulunmuştur. Çalışmalarında ayrıca kötü kontrollü diyabeti olanların mortalitesini daha yüksek bulmuşlardır. İspanya'da Sánchez ve ark. (17) tarafından yapılan başka bir çalışmada ardışık kritik olmayan 11312 COVID-19 hastanın %18,9'nun diyabetik olduğu ve %20,4'ünde hastanede mortalite geliştiğini bildirmiştir. Hastaneye başvuru anında bakılan kan glukoz seviyesine göre mortalite oranlarını sırası ile %15,7 (<140 mg/dl), %33,7 (140-180 mg), %41,1 (>180 mg/dl) olarak saptamışlardır. Hastanede yatan kritik olmayan COVID-19 hastalarda yatış sırasındaki hipergliseminin diyabet öyküsüne bakılmaksızın tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde Günel ve ark. (18) çalışmalarında ileri yaş, erkek cinsiyet ve DM varlığı yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ersan ve ark.(19) çalışmasında da HT ve DM en sık saptanan komorbid hastalıklardır.

Olgularımızın laboratuvar bulgularında sırası ile %56'ında D-dimer yüksekliği, %54'ünde lenfopeni, %42'inde trombositopeni saptandı. Ciddi ve kritik hastalığı olanların yaklaşık üçte birinde yüksek D-dimer seviyeleri (>1000 ng/ml) ve dörte birinde derin lenfopeni (<800 / l) vardı. Bu bulgular güncel literatür ile uyumludur (20-23). İmmün sistem fonksiyonlarının sürdürülmesinde lenfositler ve alt guruplarının önemli rolü vardır. COVID-19 olgularında kayda değer lenfopeni ve nötrofil sayılarında artış olduğu gösterilmiştir. Nötrofil artışı sitokin fırtınası ile ilişkili akut inflamatuvar yanıtı gösterirken, lenfopeni daha çok COVID-19'un erken dönemindeki hücre aracılıklı immünitenin etkisini gösterir. CD4 ve CD8 T hücrelerinde, B hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde azalma lenfopeniyi meydana getirir. Bu nedenle lenfopeni ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı COVID-19 ilişkili ölümleri tahmin etmede iyi bir belirteçdir (20). Çalışmalar, kompleman aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu da ciddi COVID-19 hastalarında görünen mikrovasküler tromboz ve çoklu organ yetmezliğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. COVID-19'da endotel disfonksiyonu ile şiddetlenen yaygın mikrotromboz D-dimer artışını ve trombositopeniyi açıklayabilir (21).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberinde kan lenfosit sayısı <800/µl, CRP > 10 x Normal değer üst sınırı, ferritin >500 ng/ml, D-Dimer >1000 ng/ml kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir (10). Bizim çalışmamızda ciddi ve kritik hastalarda CRP'nin normal değer üst sınırından 20 kat fazla olması ve prokalsitonin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Prokalsitonin viral ve bakteriyel ayrımını yapabilen iyi bir biyo belirteçdir. Çeşitli çalışmalarda ciddi COVID-19 hastalarında prokalsitonin değerleri yüksek saptanmıştır. Guan ve ark. (22) çalışmasında %13,7'sinde, Huang ve ark.(23) ise %11,7'sinde prokalsitonin değeri yüksek (>0.5) saptanmıştır.

COVID-19 olgularının rutin doğrulaması RT-PCR gibi bir nükleik asit amplifikasyon testleri ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması temeline dayanmaktadır (9-11). Çalışmaya alınan hastalarımızın RT-PCR sonucu SARS-CoV-2 viral RNA'sı pozitif olup kesin tanı almış hastalardır. Toraks BT'de RT-PCR testi negatif COVID-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısı yaklaşımıdır. Bununla birlikte akciğer grafisi hem tanıda hem de takipte kullanılabilir ucuz ve ulaşımı kolay bir tetkik olması nedeni ile hasta takibinde değerli olduğu mutlaka gözönünde tutulmalıdır. Acil servise başvuran hastalarımızın sadece %32'ne akciğer grafisi çekilmiş olması üzerinde düşünülmesi gereken bir durumdur.

Olgularımızın tedavisinde T.C. Sağlık Bakanlığı rehberi önerileri doğrultusunda antiviral olarak favipiravir ve antiagregan tedavileri kullandık. Favipiravir Japonya'da 2014 yılında influenza virüsüne karşı onaylanmış oral bir antiviral olup SARS CoV-2'ye karşı invitro etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda bazı ülkeler tedavi klavuzlarına favipiraviri de eklemiştir. Bununla birlikte favipiravirin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (24,25). Osetemavir, lopinavir-ritonavir, hidroksiklorokin yapılan çok sayıda randomize çalışmalar sonucunda profilaksi ve tedavide bir seçenek olmaktan çıkmıştır (9). Olgularımızda deksametazon oksijen ihtiyacı olan hipoksemik hastalarda kullanıldı. Çalışmalarda etkinliği gösterilmiş steroid olan deksametazon 6 mg/gün dozunda 5-10 gün süre ile verildi. IL-6 reseptör bokerlerini makrofaj aktivasyon sendromu düşündüğümüz üç hastada kullandık. Bu olgularımızda YBÜ'ne gidiş ve invazif mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı. Antibiyotikler hastalarımızın yaklaşık yarısında kullanılmıştır. Ciddi ve kritik olgularımızın tedavisinde ampirik başlanan antibiyotikler ardışık bakılan iki prokalsitonin değeri 0,25 altında ise kesilmiştir. Yaşlı ve eşlik eden komorbid hastalığı olan COVID-19 hastalarında mortalite anlamlı oranda yüksektir (26,27). Mortal seyreden olgularımızın üçü 75 ve üzeri yaşta olup altta yatan en az bir komorbiditesi olan erkek hastalardı. Mortalite gelişen olgularımızdan birinin hastaneden erken taburcu edildiği, ikisinin ise hastaneye yatışının geç olduğu görülmüştür. Diğer iki olgunun birinde kötü metabolik kontrollü DM diğerinde humoral immün yetmezlik gibi ciddi immün süpresyon yaratan komorbiditesi vardı. Bu olgularımız ayrıca

hipoksemi nedeni ile steroid tedavileri aldılar. Hastalarımızdaki gibi steroid tedavisi de alan immünesüpresif olgularda mortalitesi yüksek ve tanıda zorlukları olan invazif fungal enfeksiyonlara yönelik (Pneumocystis jirovecii Pnömonisi, vb) profilaktik tedavi başlanması gerekliliği tartışılmalıdır. Çalışmanın sınırlılıkları olgu sayısının düşük olmasıdır. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunda da hastane içerisinde bölümler arasında bile takip ve tedavide farklılıklar olması önemli bir etken olmuştur. Diğerleri ise retrospektif çalışmanın getirdiği dezavantajlardır.

SONUÇ

Sonuç olarak; ülkemizde COVID-19 hakkında yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu alanda yapılacak her çalışma ülkemizin bölgesel ve ulusal verilerinin olmasını sağlayacak, tanı ve tedavide bizlere yol gösterecektir. Çalışmamızda ciddi ve kritik seyirli olgularda ileri yaş, DM, dispne varlığı, derin lenfopeni, prokalsitonin yüksekliği ve CRP'nin 20 kat yüksekliği anlamlı saptanırken mortalite gelişen beş erkek olgunun üçünde ileri yaş (75 yaş ve üzeri) ve en az bir komorbiditesi vardı.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (27-01-2021/ 02-17).

Yazar Katkıları:

Fikir - A.E., H.E.; Tasarım - A.E., H.E.; Denetleme - A.E., H.E.; Kaynaklar - A.E., H.E.; Malzemeler - A.E., H.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.E., H.E.; Analiz ve/veya Yorum - A.E., H.E.; Literatür Taraması - A.E., H.E.; Yazıyı Yazan - A.E., H.E.; Eleştirel İnceleme - A.E., H.E.;

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Alp Ş, Ünal S. Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı pandemic: Gelişmeler ve güncel durum. *FLORA* 2020; 25 (28 Mayıs 2020).
2. Erensoy S. COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(3):497-509.
3. Karakoç ZÇ, Pınarbaşı-Şimşek B, Asil R, Dodurgalı R, Çalışkaner F, Özseri A, Tuğrul S, Ece F. First wave in COVID-19 pandemic: A single center experience. *Klimik Derg* 2020; 33(3):223-9.
4. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Koronavirüs bilgilendirme sayfası. Erişim tarihi: 28 Aralık 2021. <https://www.klimik.org.tr/koronavirus/>
5. WHO. 6 Şubat 2021 <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
6. CDC: Emerging SARS-CoV-2 Variants. Update January, 28, 2021. 6 Şubat 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
7. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-22.
8. NIH COVID-19 treatment guidelines. 6 Şubat 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
9. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 6 Şubat 2021 <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.7.0.pdf>
10. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi. 6 Şubat 2021. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/39297/0/covid19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>
11. European Centre for Disease Prevention and Control, case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 6 Şubat 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
12. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevela NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021; 65: 101205.
13. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2021;16(1):38-47.
14. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):e-abd4585.
15. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:535-45.
16. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31:1-10.
17. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021;53(1):103-116.
18. Günel Ö, Türe E, Bayburtlu M, Arslan U, Demirağ MD, Taşkın MH, Kılıç S. COVID-19 tanılı hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(4):575-82.
19. Ersan G, Akkiraz Bağ G, Yüksel Ö, Yıldız FŞ, Papila Ç, Arsu G, Özçukurlu AR, Aktaş O, Ersan S, İnan AH, Şenoğlu N. The Demographic and Clinical Features of 479 COVID-19 Patients: A Single-center Experience. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2020;9:9.
20. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia, *The Journal of Infectious Diseases*, 2020; 221 (11): 1762-9.
21. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Biol*. 2020;40(9):2033-44.

22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
23. Huang M, Yang Y, Shang F, Zheng Y, Zhao W, Luo L, Han X, Lin A, Zhao H, Gu Q, Shi Y, Li J, Xu X, Liu K, Deng Y, Cao Q, Wang W. Clinical Characteristics and Predictors of Disease Progression in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study. *Am J Med Sci.* 2020;360(2):120-8.
24. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;102:501-8.
25. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, Luo R, Yang X, He L, Lu X, Zhao Q, Liang T, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur J Pharm Sci.* October 2020:105631.
26. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)- United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2020; 69:343-6.
27. Zhang L, Huang B, Xia H, Fan H, Zhu M, Zhu L, Zhang H, Tao X, Cheng S, Chen J. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e199.